



TITLE:

止血困難であった  
Cyclophosphamideによる出血性膀胱炎の1例

AUTHOR(S):

大原, 正雄; 奥村, 哲; 坪井, 成美; 金森, 幸男; 吉田, 和弘; 西村, 泰司; 秋元, 成太; 大木, 一郎

---

CITATION:

大原, 正雄 ...[et al]. 止血困難であったCyclophosphamideによる出血性膀胱炎の1例. 泌尿器科紀要 1985, 31(6): 1045-1048

ISSUE DATE:

1985-06

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/118508>

RIGHT:

## 止血困難であった Cyclophosphamide による 出血性膀胱炎の1例

日本医科大学泌尿器科学教室（主任：秋元成太教授）

大 原 正 雄・奥 村 哲・坪 井 成 美・金 森 幸 男

吉 田 和 弘・西 村 泰 司・秋 元 成 太

日本医科大学第3内科学教室（主任：野村武夫教授）

大 木 一 郎

### SEVERE CYCLOPHOSPHAMIDE HEMORRHAGIC CYSTITIS CONTROLLED WITH TRANSURETHRAL ELECTROCOAG- ULATION: A CASE REPORT

Masao OHARA, Satoshi OKUMURA, Narumi Tsuboi,

Sachio KANAMORI, Kazuhiro YOSHIDA,

Taiji NISHIMURA and Masao AKIMOTO

*From the Department of Urology, Nippon Medical School*

*(Director: Prof. M. Akimoto)*

Ichiro OHKI

*From the Third Department of Internal Medicine, Nippon Medical School*

*(Director: Prof. T. Nomura)*

A case of massive cyclophosphamide hemorrhagic cystitis is presented. A 47-year-old woman with Evans syndrome was treated with a total dose of 56.6 g of cyclophosphamide for 2 years. Six months after the cessation of administration, massive hemorrhagic cystitis suddenly occurred following a common cold. Embolization of bilateral internal iliac arteries was ineffective. Therefore we performed transurethral electrocoagulation broadly for bleeding mucosa. The day after operation, bleeding from the bladder remarkably decreased and further transfusions were hardly required.

**Key words:** Cyclophosphamide, Hemorrhagic cystitis, Transurethral electrocoagulation

#### 緒 言

アルキル化剤である cyclophosphamide により出血性膀胱炎を生ずることは特異的な副作用として広く知られている。われわれは Evans 症候群の患者で cyclophosphamide 投与により生じた止血困難な出血性膀胱炎に対して膀胱の経尿道的電気焼灼術で止血しえた症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

患者：47歳，女性

主訴：肉眼的血尿，膀胱タンポナーデ

既往歴および家族歴とも特記すべきことなし

現病歴：1977年，40歳のとき Evans 症候群と診断され，1981年1月から内科にて cyclophosphamide および prednisolone 併用療法を受けていた。1981年1月から1982年12月までの2年間に cyclophosphamide 50～100 mg/day，prednisolone 5～10 mg/day を連日経口投与（ただし1981年4月から6月までは投薬中止）され合計 cyclophosphamide 54.6 g，prednisolone 7.0 g を内服した。その間，顕微鏡的血尿は1981年2月より持続していた。1983年5月29日風邪症状が出現し，38°C～39°C の発熱 および激しい咳嗽など肺

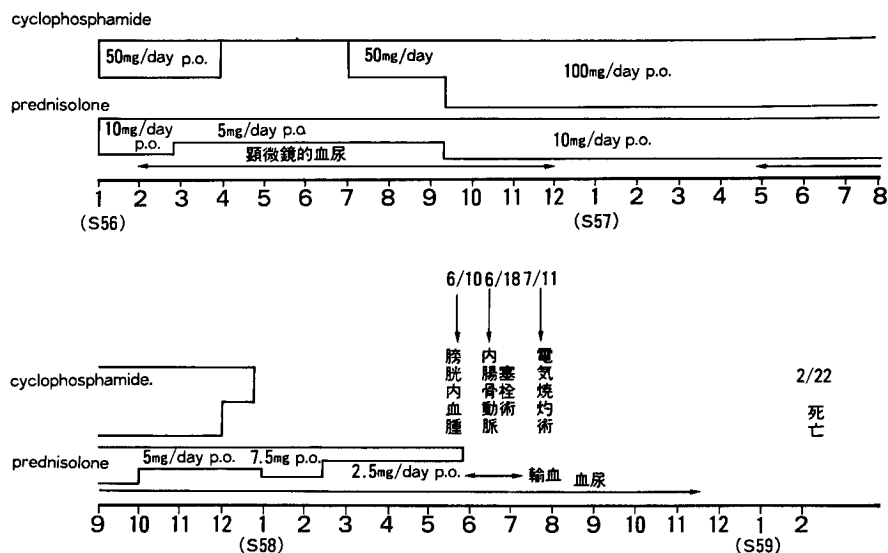


Fig. 1. 臨床経過

炎症状にて近医に入院した。6月1日より排尿困難が出現、6月2日には肉眼的血尿が出現した。排尿困難は持続し6月9日には凝血塊による膀胱タンポナーデとなり6月13日当院転送後泌尿器科受診となる (Fig. 1)。

当科受診時現症 意識清明，呼吸音，心音ともに異常を認めず。全身性浮腫著明であった。下腹部に強い圧痛を認めたが腹部腫瘤は触知しなかった。顔面および四肢の色調は蒼白で，眼結膜内出血，右上肢肘部屈曲側に点状出血を認めた。血圧 100/60 mmHg，脈拍 100。心電図上頻脈以外は問題なし。

X線検査所見 胸部単純撮影で右胸部に軽度胸水貯留と軽度心嚢内液貯留を認める。腹部単純撮影では問題なし。入院時 IVP は施行していない。

入院時所見 血液一般：赤血球 221万，Hb 6.8 g/dl，Ht 20.3%，白血球 9,100，血小板 2.2万，Stab. 12.5%，Seg. 7.3%，Meto. 2%，Eos. 0.5%，Baso. 0%，Mono. 0.5%，Ly. 11.5%。血液化学：GPT 14 U/l，GOT 17 U/l，Alp 33 U/l，LDH 344 U/l， $\gamma$ -GTP 7 U/l，CPK 33 U/l，T-Bil. 0.8 mg/dl，Bil. 0.2 mg/dl，BUN 33 mg/dl，Creat. 1.2 mg/dl，Na 143 mEq/l，K 4.4 mEq/l，Cl 110 mEq/l，Ca 7.6 mg/dl，Fe 95  $\mu$ g/dl，Alb. 2.6 g/dl，T.P. 3.8 g/dl。

入院後経過 入院後 cyclophosphamide による出血性膀胱炎と診断し，著明な貧血と低蛋白血症に対して連日の大量輸血（赤血球濃厚液，血小板血漿，凍結血漿）を実施しながら，持続膀胱洗浄を開始した。膀胱洗浄にて止血傾向がまったくみられず，6月18日両側内腸骨動脈塞栓術を施行するも効果なく，下腹部

に児頭大の腫瘤として膀胱を触知するようになった。手動膀胱洗浄時に排出された凝血塊は約 2,000 g であった。IVP 像で両側腎盂腎杯および尿管の拡張が判明し，凝血塊による両側尿管口の閉塞が確認された。さらに BUN，Creat. 値から腎機能の悪化が示唆され，6月23日両側腎囊造設術を施行した。膀胱に対して7月11日内視鏡下に経尿道的電気焼灼術を広範囲に施行した。

手術所見 膀胱粘膜は全体にわたり発赤と浮腫が著明で，びまん性に出血が認められ，特定の出血巣は確認できなかった。電気焼灼は後壁を中心に広範囲に実施した。

術後経過・組織所見 手術翌日より著明に膀胱からの出血量は減少し，貧血の進行も止った。肉眼的血尿は持続しながらも膀胱内血腫はみられず，下腹部の腫瘤も消失した。手術2日後からは輸血の必要がほとんどなくなった。9月1日におこなった膀胱鏡所見で後壁のびまん性粘膜下出血と膀胱全体にわたる粘膜浮腫が観察された。同時におこなった膀胱生検で組織所見として，ヘモジデリンの沈着，好中球，リンパ球など炎症性細胞の浸潤が高度に認められ筋組織は深部にまで入り込み，小血管は軽度拡張を示していた (Fig. 2)。なお，膀胱粘膜に悪性所見は見られなかった。10月1日の IVP 所見で術前に観察された上部尿路の拡張は消失していたが，膀胱は萎縮性となっており膀胱容量は約 50 ml であった。10月以後は肉眼的血尿はみられず顕微鏡的血尿のみ持続していた。10月中旬に腎囊を抜去し経過観察中であったが，1984年2月亜急

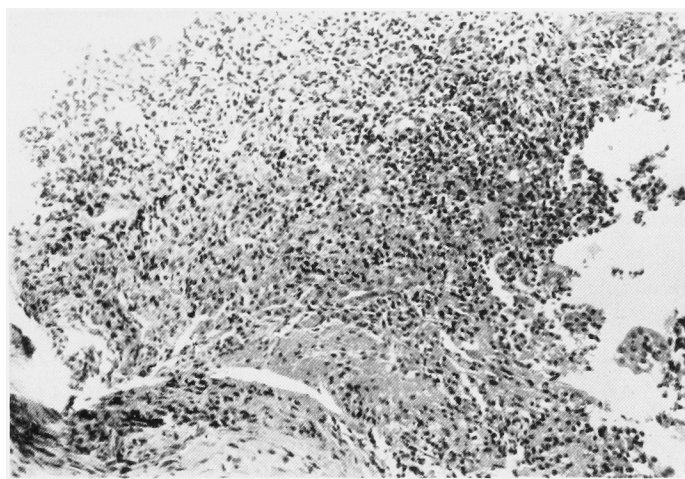


Fig. 2. 膀胱生検組織 (H.E. 染色)

性肝炎により患者は死亡した。剖検にて膀胱に悪性変化はみられなかった。

## 考 察

Cyclophosphamide による出血性膀胱炎は、尿中の cyclophosphamide 代謝産物である acrolein が尿を介した直接の膀胱上皮への作用で発生することが動物実験で報告されている<sup>1-4)</sup>。Havey J.B ら<sup>5)</sup>は cyclophosphamide 投与による粘膜の変化は膀胱のみに特徴的にみられ、尿管 S 状結腸吻合術を施行した動物では結腸粘膜に膀胱と同様の变化は観察されないと報告している。腎盂および尿管にも障害があるとする報告<sup>6,7)</sup>もあるがなぜ膀胱に顕著に変化が生ずるかその機序は明確となっていない。Havey らは膀胱内における尿停滞がひとつの要因になっているかも知れないと述べている。

膀胱粘膜の組織所見としては非特異的炎症反応が主体であり、炎症性細胞の浸潤、潰瘍形成、びまん性出血、粘膜浮腫が著明で血管拡張、粘膜固有層における血管壊死などが観察される。さらに炎症の結果として線維化がみられる。

Warren W.J ら<sup>8)</sup>によると cyclophosphamide 総投与量が  $6 \text{ g/m}^2$  を越えると膀胱の線維化などの障害が発生するとされている。血尿発生頻度は諸家の報告で 2~40%といわれており、重症の出血性膀胱炎発生率は大体 cyclophosphamide 投与量と投与速度に比例する。今回われわれの症例では cyclophosphamide 計  $1 \text{ g}$  投与時点から顕微鏡的血尿が観察された。診断は cyclophosphamide 投与の既往、血尿の存在(顕微鏡的あるいは肉眼的)、膀胱鏡所見および組織所

見からなされるが、われわれの症例のように大量出血状態である場合は膀胱鏡による観察はあまり有益とはいえない。

治療法・予防法としては血尿が中等度である場合は cyclophosphamide 投与中止のみで有効である。また、積極的に利尿をつけることで尿中の cyclophosphamide 代謝産物濃度を低下させ、カテーテルを用いて膀胱外への尿排出を促進することが望まれる。他に N-acetyl-L-cysteine の膀胱内注入や服用により cyclophosphamide 代謝産物の中和をおこなう方法<sup>9)</sup>やホルマリン、硝酸銀、フェノールなどを膀胱内に注入し粘膜の硬化を促すことで止血を試みる方法<sup>10)</sup>がある。しかしながら、自験例のごとく高度の血尿や凝血塊による尿閉をきたす症例、あるいは投与終了後ある期間を置いて大量出血を生じる症例では全身的な vasopressin の投与、内腸骨動脈塞栓術、さらに尿路変更の上膀胱全摘も必要とされる。自験例では内腸骨動脈塞栓術が無効であった患者に一時的尿路変更術として両側腎瘻を設置し、膀胱粘膜のびまん性出血に対し後壁を中心にほぼ全視野にわたり広範囲な電気焼灼術を施すことで保存的に止血しえた症例である。

この方法を止血の第一選択とするには、びまん性の出血部に対して必ずしも的確な止血が保証されえない難点があるが、膀胱全摘を実施前に一度は試みる価値があると思われる。

## 結 語

Cyclophosphamide 投与終了後、止血困難な出血性膀胱炎を生じた患者で両側腎瘻設置のうえ、経尿道的電気焼灼術で保存的に治癒しえた症例に若干の文献

的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は1984年1月第423回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

## 文 献

- 1) Cox PJ: Cyclophosphamide cystitis identification of acrolein as the causative agent. *Biochemical Pharmacology* **28**: 2045~2049, 1979
- 2) Brock N, Stekar J, Pohl J, Niemeyer U and Scheffler G: Acrolein, the causative factor of urotoxic side-effects of cyclophosphamide, ifosfamide, trofosfamide and sulfosfamide. *Arzneim-Forsch/Drug Res* **29**(1): 659~661, 1979
- 3) Brock N, Pohl J and Stekar J: Detoxification of urotoxic oxazaphosphorines by sulfhydryl compounds. *J Cancer Res Clin Oncol* **100**: 311~320, 1981
- 4) Brock N, Pohl J and Stegar J: Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention-I. *Europ. J Cancer* **17**: 595~607, 1981
- 5) Harvey JB, Joel MC and Leopold GK: Effect of a single dose of cyclophosphamide. *Laboratory Investigation* **30**: 43~47, 1974
- 6) John HT, Warren WJ and Nancy BM: Hemorrhagic cystitis as a complication of the management of pediatric neoplasm. *Urol Surv* **29**: 47~48, 1979
- 7) Hyman HR: Simple innocuous treatment of massive cyclophosphamide hemorrhagic cystitis. *Urol* **13**: 610~612, 1979
- 8) Warren WJ and David CM: Urinary-bladder fibrosis and telangiectasia associated with long-term cyclophosphamide therapy. *The New England J Med* **284**: 290~294, 1971
- 9) Tolley DA: The effect of N-acetyl cysteine on cyclophosphamide cystitis. *Br J Urol* **49**: 659~661, 1977
- 10) 菅原敏道・高橋 剛: 止血に困難を極めた cyclophosphamide 膀胱炎の1例. *臨泌* **37**: 555~558, 1983

(1984年11月14日受付)